271

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1912 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Par **Manuel UBAGO**

Diplômé de l'Institut de médecine coloniale de Paris

DU

TRAITEMENT DU PALUDISME

PAR L'HECTINE

Président : M. CHANTEMESSE, *professeur.*

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1912

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL. TEISSIER.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	MARFAN.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	DEBOVE. LANDOUZY. GILBERT. CHAUFFARD.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DÉJERINE. Pierre DELBET.
Clinique chirurgicale	QUENU. RECLUS. SEGOND.
Clinique opthalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	N... BAR. PINARD.
Clinique d'accouchements	RIBEMONT DES-SAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.			
BALTHAZARD	DESGREZ	LECÈNE	OMBREDANNE
BERNARD	DUVAL (Pierre)	LENORMANT	PROUST
BRANCA	GOUGEROT	LEQUEUX	RATHERY
BRINDEAU	GREGOIRE	LERI	RETTERER
BROCA (André)	GUENIOT	LŒPER	RICHAUD
BRUMPT	GUILLAIN	MACAIGNE	ROUSSY
CAMUS	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIÈRE
CARNOT	JOUSSET (André)	MORESTIN	SCHWARTZ
CASTAIGNE	LABBÉ (Marcel)	MULON	SICARD
CHEVASSU	LANGLOIS	NICLOUX	TERRIEN
CLAUDE	LAIGNEL-LAVASTINE	NOBÉCOURT	TIFFENEAU
COUVELAIRE		OKINCZYC	ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MES MAITRES DE L'INSTITUT DE MÉDECINE COLONIALE DE PARIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHANTEMESSE

Professeur à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Commandeur de la Légion d'Honneur

AVANT-PROPOS

Depuis quelque temps déjà on avait cherché à appliquer la médication arsenicale dans le traitement du paludisme, mais malheureusement sans obtenir de grands résultats. C'est durant notre séjour à l'Institut de Médecine Coloniale, lorsque nous suivions les cours cliniques de l'hôpital des Dames françaises à Auteuil où sont réunis les malades atteints d'affections tropicales, que M. le Dr Tanon, à qui nous avions demandé un sujet de thèse, nous conseilla, avec l'assentiment de M. le Professeur Chantemesse, d'entreprendre l'étude de l'action de l'*Hectine dans le paludisme.*

Tout en étant une médication d'application récente, surtout employée dans le traitement de la syphilis, elle possède à son actif une renommée qui, nous n'en doutons pas, augmentera avec les essais qu'on pourra tenter dans les centres endémiques, comme celui de notre pays ; je me propose en conséquence de continuer dès mon arrivée ces recherches, étant à même de pouvoir observer le paludisme sur un plus grand nombre de cas.

Au terme de nos études médicales, notre premier

soin est celui de témoigner notre gratitude à nos chers maîtres, tout particulièrement à notre maître M. le Professeur Chantemesse qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Nous remercions MM. les Professeurs Bar et Wurtz : le premier, de qui nous avons appris l'art des accouchements ; le second, qui nous a donné, avec son enseignemet spécial de la Pathologie Tropicale, la base qui doit nous servir de guide dans le traitement des maladies tout à fait particulières à nos régions.

Nous remercions aussi, M. le Dr Vitry qui nous a initié avec ses conseils pratiquês dans l'étude de la médecine ; M. le Dr Mouneyrat qui a mis à notre disposition ses intéressants travaux sur l'Hectine où nous avons puisé des renseignements très importants au point de vue chimique, et M. le Dr Joyeux qui a bien voulu nous communiquer les trois observations dont nous parlons dans notre thèse.

Nous remercions tout spécialement le Dr Tanon dont l'enseignement sera un souvenir inoubliable de notre passage à l'Institut de Médecine Coloniale ; nous le prions d'accepter notre sincère reconnaissance.

C'est en effet un souvenir très agréable de notre vie d'étudiant que celui passé à l'Institut de Médecine Coloniale où nous avons acquis des idées nouvelles qui nous seront d'un précieux secours dans l'exercice de notre profession dans les régions tropicales, nous trouvant très heureux d'avoir pu compléter à la Faculté de Paris nos études par ce point de pathologie spéciale à ces régions.

Le nombre croissant chaque année d'élèves de tous les pays à l'Institut de Médecine Coloniale montrera à nos futurs collègues l'utilité de cet enseignement qui nous a servi pour compléter nos études, et qui nous a été agréable par le profit que nous en avons tiré et par l'accueil que nous y avons trouvé.

Puisse ce modeste travail contribuer à faire reprendre la médication arsenicale un peu délaissée dans nos pays dans le traitement du paludisme, qui décime tant de vies humaines dans nos contrées.

DU

TRAITEMENT DU PALUDISME

PAR L'HECTINE

INTRODUCTION

Depuis la célèbre découverte de la quinine par Pelletier et Caventou, on pensait que la thérapeutique du paludisme était arrivée à son apogée, mais elle vit un jour nouveau depuis que dans la séance de l'Académie de Médecine de Paris, le 8 novembre 1910, le professeur Armand Gautier s'exprima en ces termes : « Je demande que l'on expérimente comparativement au point de vue curatif et toxique les nouvelles préparations d'arsenic organique avec leurs aînées, les cacodylates et l'arrhénal ; il ajoutait, toutes ont le même mode d'action, elles agissent par l'arsenic latent qu'elles véhiculent, reste à établir celles qui présentent le minimum de dangers. »

En effet, l'arsenic qui avant la quinine était déjà employé, a pris un essor tout nouveau depuis les derniers composés organiques de ce corps et semble produire des effets remarquables dans le paludisme, et nous

essaierons de montrer l'action particulièrement bienfaisante de l'Hectine de Mouneyrat d'après les travaux récents et les observations personnelles que nous avons pu recueillir, mais avant d'entreprendre l'étude de l'Hectine nous montrerons dans un premier chapitre l'action générale des corps arsenicaux sur le paludisme.

CHAPITRE I

Arsénieux et arséniates

Si nous parcourons le dictionnaire de matière médicale et de thérapeutique générales de Mérat et de Lens, nous trouvons à l'article « arsenicaux » un chapitre consacré aux fièvres palustres où nous lisons : « Les fièvres d'accès et surtout les plus rebelles, celles qui durent depuis longtemps, qui ont résisté au quinquina et amènent un état de cachexie plus ou moins prononcé d'engorgements viscéraux, celles qui sont accompagnées d'un état catarrhal, sont de toutes les affections internes celles où les préparations arsenicales ont été le plus souvent employées et paraissent avoir eu le plus de succès. Aussi à défaut de quinquina serait-ce le médicament qui malgré sa nature vénéneuse mériterait peut-être la préférence sur tout autre.

Fowler donnait sa liqueur à la dose de 10 à 12 gouttes deux ou trois fois par jour pendant cinq jours ; la fièvre étant coupée il laissait un repos de cinq jours et reprenait le médicament trois autres jours pour prévenir les rechutes, que d'ailleurs les observateurs s'accor-

dent à dire rares après l'emploi des arsenicaux. Il rapporte 52 cas de fièvres intermittentes la plupart tierces et 16 de fièvres rémittentes où il l'a employé avec succès et il cite Arnold de Leicester qui l'a administré dans 80 cas de fièvres tierces et quartes, Wittering dans 33, Freier, chirurgien à Birmingham, qui en a fait usage sur plus de mille malades, et tous trois la donnaient à plus haute dose que lui. Harles a employé chez 22 fiévreux à l'hôpital d'Erlangen les arsénites de soude et de potasse ; 18 ont guéri complètement, 4 incomplètement, il n'a eu aucun accident.

« Deux mémoires sur les fièvres intermittentes de mauvais caractère furent traitées avec succès par l'arséniate de potasse ainsi que le rapporte M. C.-L. Dufourt ; et M. A. Boullier, médecin à Pont-Saint-Maxance, a employé la solution d'acide arsénieux sur 300 malades atteints de fièvre quarte et dit qu'il ne l'a pas trouvé inférieur au quinquina. »

Nous voyons donc par ce qui précède que déjà vers 1815 l'arsenic était employé avec succès dans les fièvres palustres, mais on lui préférait le quinquina, car les arsénieux et arséniates étaient d'un maniement difficile et souvent même dangereux. Peu à peu étant donnés ces inconvénients on délaissa l'arsenic et nous voyons en 1870 dans le traité des fièvres intermittentes de Léon Colin qu'il se montre réservé sur l'emploi de l'arsenic qu'il conseille seulement dans les cas de fièvre bénigne qui ne réclament aucune précipitation thérapeutique et qu'il recommande surtout comme un reconstituant de fièvres palustres. On comprend donc ainsi que, lorsque

apparut la quinine on les abandonna complètement. Mais lorsque les progrès de la chimie firent découvrir les composés organiques de l'arsenic, corps qui agissant par leur arsenic permettaient, contrairement à la liqueur de Fowler ou de Boudin (liq. contenant la première le centième de son poids d'acide arsenieux à l'état d'arsenite de potasse, et la deuxième étant une solution aqueuse d'acide arsenicux à un pour mille), d'être facilement tolérés par l'organisme, grâce à leurs compositions oaganiques, on pense de nouveau à l'arsenic pour le traitement du paludisme et ce furent tout d'abord les *cacodylates*.

Le cacodylate de soude est le sel de sodium de l'acide cacodylique, acide qui dérive par oxydation d'une combinaison arsenicale organique l'acide dimethyle ou cacodyle [As^2 (CH^3)]. Dans le cacodylate de soude de formule As (CH^2) O^2Na l'arsenic est donc sous forme organique. Ce composé est très riche en arsenic car il contient 46,87 % c'est-à-dire un peu moins que l'arsenic de Polam, base de la liqueur de Fowler qui en renferme 51,37 %. C'est un corps soluble dans l'eau, facilement stérilisable et injectable, ce qui permet de l'administrer par voie hypodermique, la voie gastrique fatiguant souvent le malade et lui procurant des renvois à odeur aliacée très désagréables. Il possède cette propriété de pouvoir être absorbé par la peau ou le tissu cellulaire sous-cutané à la dose de 10 à 20 centigrammes par jour. Ce corps sert surtout à remonter l'état général du malade dans les cachexies palustres.

Après les cacodylates vint l'*arrhénal*, c'est au profes-

seur Armand Gautier que l'on doit ce nouveau corps et il pensait trouver en lui un spécifique du traitement du paludisme. Contrairement aux opinions émises par MM. Kelsch et Kiener dans leur savant ouvrage sur les maladies des pays chauds paru en 1889, et où ils disent qu'ils réservent la médication arsenicale au traitement de l'anémie consécutive à l'intoxication palustre chronique; et à celle émise par M. Laveran dans son traité du paludisme paru en 1898, où il écrit que les effets reconstituants de l'arsenic administré à petites doses et longtemps, sont hors de doute; mais que son action fébrifuge est très contestable. Le professeur A. Gautier annonça qu'il avait guéri radicalement 9 malades atteints de fièvres paludéennes graves soignés dans le service du Dr Billet, médecin major à l'hôpital de Constantine, et ceci, avec des injections hypodermiques de 5 à 10 centigrammes d'arrhénal ou sel arsenical B, alors que le cacodylate ou sel arsenical A n'avait fait que remonter l'état général des malades atteints de cachexie paludéenne. L'arrhénal de formule $As\,CH^3 + O^2\,Na^3, 2\,H^2\,O$. se produit par l'action de l'iodure de méthyle sur l'arsénite de sodium en présence d'un excès d'alcali. C'est un sel cristallisé, incolore, soluble dans l'eau; il doit, s'il est pur, précipiter en blanc le nitrate d'argent et ce précipité doit être soluble dans l'acide acétique étendu; ce sel contient 34 °/₀ d'arsenic métalloïdique et correspond à 45 °/₀ d'acide arsénieux. On peut indifféremment en prendre par la bouche ou en injection hypodermique. Le professeur A. Gautier rapporte en outre 23 observations de fièvres palustres de toutes sortes et

montre l'action plus ou moins bienfaisante de l'arrhénal; il dit : « L'arrhénal comme la quinine agit à la façon d'un véritable spécifique détruisant rapidement l'hématozoaire. On voit que, comme la quinine d'ailleurs, l'arrhénal ne possède pas la même efficacité contre les diverses espèces de fièvre palustre; celles de type tierce, heureusement de beaucoup les plus communes, sont très rapidement guéries. Généralement il suffit de 5 à 10 centigrammes d'arrhénal en deux ou trois injections répétées à deux jours d'intervalle. Les plus tenaces ont cédé après une rechute, au plus, en donnant des rémissions d'apyrexie complète d'une longueur moyenne de plus de cinquante-huit jours, alors que chez ces mêmes malades les rémissions n'avaient été que de onze jours environ, quand on employait la quinine. Dans les fièvres quarte ou double quarte, heureusement bien plus rares, les résultats sont beaucoup moins satisfaisants; les rechutes constituent la règle. L'apyrexie a duré en moyenne dans les deux cas observés, quinze jours avec les sels de quinine, trente jours avec l'arrhénal; mais pour couper la fièvre il a fallu répéter l'action du médicament quatre à cinq jours de suite et à la dose de 10 à 20 centigrammes chaque fois. Enfin, dans les fièvres double tierce, sans être aussi nombreuses que pour les quartes, les rechutes sont aussi la règle, et les séries de 4 à 5 injections doivent être recommencées plusieurs fois à quelques jours d'intervalle pour assurer la disparition complète de la maladie. Quoi qu'il en soit, et dès que l'on a donné l'arrhénal, si la fièvre n'est pas tombée dès le lendemain, on voit du moins les accès diminuer

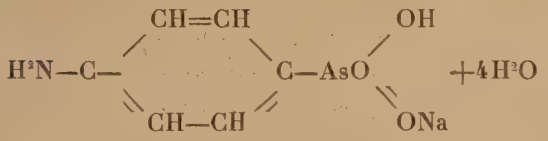
d'intensité, passer bientôt presque inaperçus du malade et disparaître en même temps que l'hématozoaire, sans que pourtant la disparition absolue de ce dernier du champ du microscope, soit une garantie qu'il n'y aura plus de rechutes.

L'arrhénal possède une action spécifique sur l'hématozoaire moins brutale toutefois que la quinine ; il semble que le parasite subit d'abord, du fait de l'arrhénal, une sorte d'influence paralysante qui le rend inoffensif et permet ensuite aux phagocytes de l'absorber ; quelques heures après l'injection on voit le parasite disparaître en se désagrégeant et en se réduisant à quelques parcelles de chromatine et à quelques granulations, que l'hématozoaire se soit présenté d'abord sous sa forme petite qui produit souvent des accès quotidiens, ou qu'il ait existé sous la forme grande et pigmentée des accès tierces.

La façon dont on emploie l'arrhénal pour arrêter les fièvres paludéennes, importe beaucoup aux effets du médicament ; généralement il doit être donné la veille de l'accès probable, 18 heures au moins avant, mais on peut sans aucun inconvénient autre que celui de ne pas arriver à temps, le donner en plein accès fébrile.

Tels sont les résultats que rapporte le professeur A. Gautier ; mais malheureusement l'arrhénal ne tint pas ses promesses et il ne peut être compté comme un spécifique dans le traitement du paludisme. Aussi fonda-t-on un nouvel espoir dans la médication arsenicale lorsqu'apparut l'atoxyl. L'atoxyl qui fut découvert en 1863 par Bechamp fut repris dans ces dernières années ;

c'est le para-amino-phénylarsinate de soude et il peut être considéré comme le sel de sodium de l'acide arsénique dans lequel un radical d'aniline serait venu prendre la place de l'un des oxhydriles, de sorte que l'on peut avec Erlich et Wertheimer écrire la formule ainsi :



Ce corps s'obtient par fusion de l'arséniate d'aniline dans des conditions déterminées. Ce sel se présente sous forme de cristaux blanc de neige, inodores, solubles dans 6 parties d'eau à 17°. Le poids moléculaire est de 239. Si on traite l'atoxyl par une solution chlorhydrique d'acide phosphoreux on obtient à froid un précipité jaune, qui vire au jaune orangé si l'on ajoute au mélange une petite quantité d'iode ; à chaud on obtient un précipité brun qui finit par foncer et devient presque noir.

Les solutions sont décomposables par la chaleur d'autant plus facilement qu'elles sont plus concentrées ; cette décomposition serait complète à 125°. Ceci est à retenir pour la stérilisation des solutions et l'on devrait avoir recours à la tyndallisation. La voie sous-cutanée est en effet la plus employée. La presque totalité de l'atoxyl s'éliminerait par les urines, à condition de donner des doses initiales faibles, 5 centigrammes par exemple, et de ne pas dépasser 20 centigrammes par semaine. L'atoxyl doit en effet être donné très prudem-

ment car les intoxications et les accidents sont assez fréquents. On note alors une grande émission d'arsenic par les urines et généralement les accidents succèdent presque immédiatement l'injection, et sont marqués par des douleurs lancinantes dans les extrémités, tenaces, violentes, et nécessitant quelquefois l'administration de la morphine ; on note aussi des entéralgies très pénibles avec diarrhée et vomissements, sensation de sécheresse dans la gorge, douleur à la déglutition, en un mot tous les symptômes de l'intoxication par l'arsenic.

L'atoxyl a surtout été étudié dans le traitement de la malaria par M. Tusco (*Nueva Revista Clinica Terapeutica*, agosto 1907) qui dit avoir obtenu des bons effets dans diverses manifestations aiguës ou chroniques d'impaludisme ; il prétend que, en général, des petites doses de ce médicament suffisent pour couper court à l'accès de fièvre malarienne, mais que c'est dans les formes d'impaludisme rebelles à la quinine que l'action curative de l'atoxyl devient surtout évidente.

Méru (dans la *Gazetta de gli ospedati*, 16 décembre 1909), conclut d'un grand nombre d'observations que l'atoxyl n'a qu'une valeur très secondaire dans la maladie aiguë ; de l'avis à peu près général, la haute toxicité de ce médicament le rend très dangereux en pratique courante, d'autant plus que son action antimalarique n'est pas nette, qu'il ne prévient pas les rechutes, et que son action nocive sur le nerf optique en particulier ne compense pas les bons effets qu'il pourrait produire.

L'insuccès de l'atoxyl semblait devoir faire délaisser la médication arsenicale dans le paludisme, lorsque les

nouvelles découvertes du 606 et de l'hectine vinrent lui donner un nouvel élan.

Le 606 ou arseno-benzol est une poudre jaune, insoluble dans l'eau, soluble dans l'acide chlorhydrique dilué, soluble dans les alcalis et le carbonate de sodium, soluble dans l'acide chlorhydrique, grâce à ses 2 groupements basiques aminogènes, et soluble également dans la soude diluée grâce à ses 2 oxhydriles phénoliques. L'acide acétique précipite le composé arseno-benzolique des ses solutions alcalines. Ces solutions précipitant encore au contact des albuminoïdes par suite de la présence des 2 fonctions phénoliques, l'arseno-benzol a pour poids moléculaire 441 et sa teneur en arsenic est de 34 °/₀. Le 606 est un très puissant antimalarique. Injecté à la dose de 0 gr. 60 il permet de faire disparaître du sang périphérique les parasites et d'abaisser la fièvre ; le résultat est obtenu dans les vingt-quatre heures. Dans les fièvres tierce on n'a pas encore observé de récidive. Mais si l'action du 606 n'est pas douteuse, est très rapide et provoque une amélioration presque immédiate des symptômes généraux, la baisse de la fièvre et celle des hématozoaires, par contre, cette action n'est pas durable.

Après quelques jours d'apyrexie, les accès se montrent de nouveau, d'abord légers, puis reprenant peu à peu leur type ordinaire. Le taux des hématozoaires subit une poussée parallèle et rapide ; elle n'est pas complète, les grandes formes pigmentaires (schizontes) sont particulièrement sensibles au médicament, les petites formes endoglobulaires un peu moins, les corps

en croissant peu ou pas. Le 606 peut, semble-t-il, suppléer la quinine dans les accès pernicieux par suite de ses effets puissants sur l'hématozoaire, mais, selon nous, et comme nous allons essayer de le démontrer, la place la plus grande doit être réservée à l'hectine qui est d'un maniement infiniment plus facile et dont l'action semble plus constante et plus durable.

Le 606 joue par rapport au mercure le même rôle que le calomel ou l'huile grise, c'est une médication de dépôt. Il a les avantages et les inconvénients d'une médication massive, insoluble. L'hectine, au contraire, joue le rôle du benzoate ou de l'oxycyanure de mercure, c'est-à-dire des sels solubles de mercure, ne précipitant pas l'albumine. Elle présente les gros avantages de cette médication mercurielle soluble, non coagulante et rapide.

CHAPITRE II

Hectine

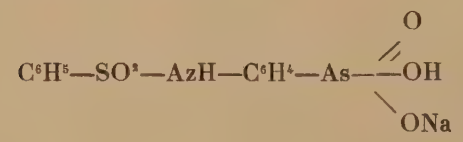
Nous avons vu par l'étude sommaire des différents corps arsenicaux, leur action plus ou moins bienfaisante dans le paludisme, soit action générale sur l'organisme, soit action particulière sur le protozoaire. Nous avons vu que d'une façon générale il y avait une sorte d'anesthésie du protozoaire, ce qui permettait aux phagocytes de s'absorber plus facilement. Nous avons vu aussi qu'il pouvait y avoir comme une auto-digestion du protozoaire, une sorte de liquéfaction, ne laissant comme résidus que quelques grains de chromatine.

L'expérience et la clinique ont suffisamment démontré l'action curative incontestable des dérivés arsenicaux dans les maladies parasitaires.

L'efficacité de certains dérivés arsenicaux contre les maladies à protozoaires, et en particulier dans la maladie du sommeil, a incité à en faire l'emploi contre l'agent de la syphilis et du paludisme ; l'hectine nous a semblé le meilleur pour le paludisme. Aussi est-ce à lui que nous nous sommes attachés ; mais avant d'entreprendre

l'étude clinique et thérapeutique à laquelle nous nous sommes livrés, nous avons cru bon de réserver un chapitre un peu plus étendu pour la chimie et les différentes actions de ce corps, afin d'en bien faire comprendre son action.

L'hectine ou benzo-sulfone-para-amino-phénylarsinate de soude de formule

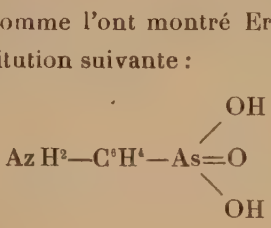


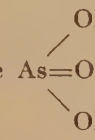
est un corps arsenical découvert par Mouneyrat. Il se présente sous forme d'une poudre blanche parfaitement définie, soluble dans l'eau, cristallisant sous forme de longues aiguilles soyeuses. Elle a pour poids moléculaire 379. La teneur en arsenic est de 19 °/₀. Ce corps qui dérive de l'atoxyl fut découvert à la suite de ces différentes questions que s'était posé l'auteur :

A. Quels sont, dans l'atoxyl, les groupements atomiques qui communiquent à ce corps son action antisyphilitique ? B. Ces groupements étant déterminés, sont-ils les seuls possible ? Autrement dit, ne peut-on pas faire de corps arsenicaux nouveaux doués d'un maximum d'activité antisyphilitique ? C. Rechercher le meilleur groupement à fixer sur l'arsenic afin d'obtenir des corps arsenicaux nouveaux doués d'un maximum d'action tréponémicide. D. Étant en possession d'une molécule arsenicale organique possédant un maximum

d'activité, comment la désintoxiquer sans lui faire perdre sa spécificité vis-à-vis du virus syphilitique?

A. — *Recherche des groupements actifs de l'atoxyl.* — On sait que l'atoxyl est le sel monosodique de l'acide para-amino-phénylarsinique (ou l'acide arsanilique) et qu'il répond, comme l'ont montré Erlich et Wertheimer, à la constitution suivante :



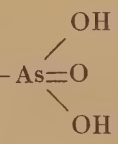
Est-ce l'aniline ou le reste arsinique  qui sont actifs dans l'atoxyl? L'aniline même à dose toxique n'amène aucune guérison. Quant à l'acide arsénieux ou plutôt l'arsénite de soude, il guérit les animaux, mais la dose curative se rapproche de la dose toxique et se confond souvent avec elle; l'arséniate de soude est moins actif que l'arsénite de soude. Il ressort donc de ces premières recherches que c'est le reste

arsénique qui communique à l'atoxyl son activité. Mais il faut ajouter que l'aniline, bien qu'inactive prise isolément, donne en se combinant avec l'acide arsénique un corps (atoxyl) plus actif et moins toxique

que l'acide arsénieux et à plus forte raison l'acide arsénique.

Quelle explication donner à cette constatation? Aucune irréfutable! C'est un fait que nous n'avons qu'à enregistrer.

Nous venons de voir que dans la molécule d'atoxyl, l'arsenic est nécessaire mais qu'il n'est pas suffisant à lui seul pour amener la guérison sans nuire à la vie. Quel est donc dans l'aniline (AzH^2-C^6H^5) le groupement indispensable? C'est le noyau benzénique, car si nous prenons l'acide phénylarsénique



ou ses homologues (à noyau aromatique) tous ces corps sont curatifs, à doses plus élevées cependant que les amines correspondantes.

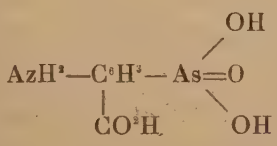
En ce qui concerne la toxicité (c'est toujours le cobaye qui a servi, parce que c'est l'animal à sang chaud qui est le plus sensible aux arsenicaux, tout en étant assez gros pour éviter de fortes erreurs dans l'estimation des doses toxiques) l'acide méthylarsénique est beaucoup moins toxique que l'acide phénylarsénique, et ce dernier moins que ses homologues, l'acide naphtylarsénique par exemple. En un mot, ce sont les acides arséniques qui possèdent le maximum d'action tréponémicide; cette activité étant plus élevée avec les acides aromatiques qu'avec les acides gras. En ce qui concerne la toxi-

cité, celle de l'acide arsénieux est plus élevée que celle des acides organiques, parmi ces derniers, ceux qui renferment des restes gras sont moins toxiques que ceux qui renferment des restes aromatiques. M. Mouneyrat croit pouvoir affirmer que la toxicité de ceux-ci et, très probablement aussi, leur activité, croît avec le poids du noyau aromatique. Le groupe dans les arsénilates ne fait qu'augmenter l'activité des acides arséniques aromatiques.

B. — *Le groupement* AzH^2 est-il le seul capable *d'exalter l'activité des acides arséniques aromatiques?* — Non, car il est évident qu'on peut sur une même molécule, fixer un noyau aromatique en même temps qu'un ou plusieurs groupes amino (AzH^2) un ou plusieurs groupes oxhydriles.

L'acide parahydroxy-amino-phénylarsinique est le type de ce groupe de corps.

En remplaçant dans le noyau aromatique des acides arséniliques, un atome d'hydrogène par un reste carboxyle (CO^2H) on abaisse l'activité de ce corps. L'acide antranilique



est moins toxique que l'atoxyl mais aussi moins actif.

Si on met une chaîne latérale grasse, méthyl, éthyl, à la place d'un atome d'hydrogène du noyau aromatique on abaisse également l'activité; si même ces chaînes

remplacent les atomes d'hydrogène du groupe (AzH^2) la toxicité du corps est augmentée, sans que l'activité en soit accrue.

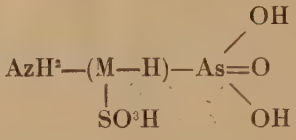
C. — *Comment désintoxiquer les molécules tréponémicides des acides arsiniques aromatiques?* — M. Erlich s'appuyant sans doute sur ce fait que l'acétanilide est moins toxique et mieux tolérée que l'aniline, a proposé et introduit en thérapeutique le dérivé acétyl de l'atoxyl, c'est l'arsacétine ou acétyl-amino-phénylarsinate de soude. Il en résulte que la toxicité directe globale est diminuée, mais l'action sur les yeux persiste; le Dr Mouneyrat a pensé qu'il fallait chercher ailleurs la solution du problème. Pour cela, il a d'abord examiné comment procédait l'organisme animal pour désintoxiquer les composés nocifs qui pénètrent dans l'organisme ; autrement dit les antitoxines chimiques définies et connues qui entrent en action lorsque l'organisme reçoit une toxine ; pour nous limiter au sujet qui nous occupe, voyons comment va procéder l'économie pour désintoxiquer l'aniline et la benzine. Si on injecte dans les veines d'un animal à sang chaud de la benzine ou de l'aniline, une partie (surtout si la dose administrée est très forte) de ces corps, est éliminée en nature, l'autre est d'abord oxydée. La benzine donne du phénol (C^6H^5. OH) l'aniline du para-amino-phénol (AzH^2-C^6H^4. OH). Cette oxydation constitue-t-elle une désintoxication véritable ? Non, car si le para-amino-phénol est un peu moins toxique que l'aniline, le phénol est au moins aussi toxique sinon plus que la benzine.

En réalité, cette oxydation n'est qu'un moyen que met en œuvre l'organisme, pour permettre à ses deux principaux gardiens chimiques : acide glycuronique et sulfate acide de potasse, de se combiner par l'intermédiaire de l'oxydrile phénolique ainsi formé par cette oxydation du noyau aromatique phényl, et donner en définitive les composés phénylsulfate de potasse, phényl-glycuronate de potasse, amino-phénylsulfate de potasse, amino-phényl-glycuronate de potasse, corps, sinon inoffensifs, du moins peu nocifs, en tous cas infiniment moins dangereux que les produits initiaux, benzine et aniline qui avaient été injectés. Autrement dit, cette oxydation n'est qu'un moyen préalable que met en œuvre l'organisme pour permettre au sulfate de potasse et à l'acide glycuronique d'intervenir chimiquement et d'engager finalement la benzine ou l'aniline dans des combinaisons chimiques peu nocives.

Pour paralyser l'action nocive des acides, l'organisme met encore en œuvre un autre moyen de désintoxication et utilise la fonction aminogène AzH^2 du glycocolle pour donner le composé du type amide.

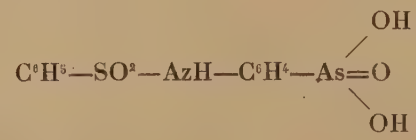
Nous voyons que l'organisme se défend contre les corps chimiques en engageant ces corps nocifs, et cela par l'intermédiaire de leurs groupements fonctionnels oxydrille (OH) aminogène (AzH^2) carboxyl (CO^2H) dans des combinaisons du type éther sulfonique ou du type amide et dans ce dernier cas par conjugaison avec le glycocolle. Ce sont surtout les combinaisons sulfoniques qui ont le plus particulièrement attiré l'attention du Dr Mouneyrat.

Les dérivés sulfoniques des arsanilates correspondent à la formule générale :



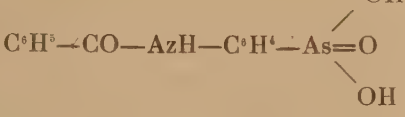
et sont généralement inoffensifs ou tout au moins peu toxiques ; malheureusement ces corps, surtout dans le groupement phénolique, n'ont plus qu'une activité très faible ; dans la maladie du sommeil ils n'ont même plus aucune activité. Quant aux éthers sulfoniques on ne peut les obtenir qu'avec les arsénilates à fonction phénol ; mais ces corps en solution aqueuse, s'hydrolysent très rapidement, par conséquent ces éthers ne peuvent servir de rien.

M. Mouneyrat s'est alors demandé si l'on ne pouvait pas atteindre le but donné avec l'acide phénysulfoné ($C^6H^5SO^3H$) en remplaçant dans les molécules actives un atome d'hydrogène du groupe aminogène (AzH^2) par le reste phénylsulfone ($C^6H^5SO^2$). Le Dr Mouneyrat a ainsi obtenu toute une série de corps dont le plus simple d'entre eux, le prototype, est l'acide phénylsulfone-para-amino-phénylarsinique de formule :



Tous ces dérivés phénylsulfoniques sont en effet beaucoup moins toxiques que les dérivés aminés qui leur

ont donné naissance. La toxicité de ces corps est bien due aux groupes SO^3 fixé à l'aminogène, car si on le remplace par le groupe (CO) carboxyle pour avoir des corps du type



on arrive à des produits infiniment plus toxiques. Ce sont ces dérivés phénylsulfoniques qui sont désignés sous le nom d'*hectines*.

Toxicité. — Nous venons de voir dans le précédent chapitre comment M. Mouneyrat partant d'un corps extrêmement toxique comme l'atoxyl était parvenu, suivant le mot de Bruyer, à « laisser là son venin pour n'utiliser que ses vertus » et à faire la synthèse de l'hectine, corps que l'expérimentation a montré comme un des moins toxiques parmi les composés arsenicaux organiques solubles. L'hectine est jusqu'à présent de tous les composés arsenicaux solubles expérimentés en France, celui qui donne le maximum de résultats avec le minimum d'inconvénients ; sa tolérance est parfaite et sa toxicité pour ainsi dire nulle.

L'homme, soit en injection hypodermique, soit par la voie buccale, supporte très bien l'hectine. Des doses élevées de 8 à 10 grammes absorbées en moins de deux mois, n'ont jamais provoqué d'intolérance ni de troubles oculaires.

Quand l'arsenic est pris à doses thérapeutiques, l'intolérance s'annonce par de la diarrhée sans coliques et

de la céphalée, symptômes notés par Chapuis et Ancais sur eux-mêmes. Plus tard peuvent survenir de la fièvre, des engourdissements, des picotements dans les membres et aux extrémités, des troubles du côté des organes des sens, de la peau et de ses annexes, tels que mélanodermies et erythrodermies exfoliantes. Plus tard enfin des paralysies. Tous les arsenicaux étant des vasodilatateurs on a pu craindre des troubles de la circulation à la suite du traitement par l'hectine ; quelques cas ont pu être notés mais ils étaient certainement dus à des doses exagérées de ce médicament. Quoi qu'il en soit, chez les vieux artérioscléreux, les cardiopathes, l'hectine doit être, non pas contre-indiquée, mais employée avec prudence. Quant aux troubles oculaires on n'en connaît que quelques cas. Une communication de M. Brocq à la Société de Dermatologie a rapporté un cas où l'administration d'hectine provoqua des troubles oculaires ; le traitement suspendu, ils disparurent très rapidement ; mais dès la reprise de la cure les troubles firent leur réapparition et cessèrent de nouveau avec l'interruption du traitement. Il y a là une véritable expérience qui montre qu'en surveillant de près ses malades, le médecin peut intervenir à temps et prévenir toute lésion du nerf optique. On peut donc conclure en toute impartialité que l'hectine est loin de posséder une toxicité comparable aux autres dérivés arsenicaux, et que si des phénomènes d'intolérance ont pu être observés ils sont dus soit à l'administration de doses trop fortes et répétées trop fréquemment, soit aussi quelquefois à l'idiosyncrasie du sujet. Toutefois dans les cas où avant tout

traitement le malade n'ayant pas une acuité visuelle normale, l'ophtalmoscope révèle une lésion du fond de l'œil non spécifique, avec altération nette du nerf optique, l'hectine est formellement contre-indiquée, comme tout autre dérivé arsenical d'ailleurs. Enfin si au cours d'une cure par l'hectine on observe une certaine congestion de la conjonctive, si le malade perçoit des brouillards, tantôt intermittents, tantôt continus, s'il éprouve une certaine difficulté d'accommodation, s'il accuse un retrécissement net du champ visuel, la suspension du traitement s'impose et il faudra pratiquer un examen du fond de l'œil. Les faits acquis semblent montrer qu'il ne faut pas s'alarmer outre mesure, et que la cessation du traitement est suivie de la disparition rapide des accidents. De toutes récentes communications de MM. Balzer et Mouneyrat, viennent montrer que ces légers accidents d'intoxication seraient dus à ce que les ampoules d'hectine livrées dans le commerce en tubes scellés s'altéraient un peu au contact de la lumière. La composition du produit se modifiait et depuis que les ampoules sont entourées d'un papier noir les mettant à l'abri de la lumière, il faut espérer que ces accidents disparaîtront et feront de l'hectine un corps absolument dénué de toxicité, pourvu que l'on se maintienne dans les doses indiquées.

Action physiologique. — Un empirisme plusieurs fois séculaire nous apprend que des doses même très faibles d'arsenic prises pendant un temps suffisamment long, exercent sur certains organismes une action vraiment utile, pouvant aboutir à des effets thérapeutiques

incontestables. D'autre part ces petites doses ne provoquent l'apparition d'aucun phénomène subjectif ou objectif de nature à révéler le mécanisme de leur action. Elles agissent en quelque sorte de façon insidieuse et il n'est pas possible de saisir leur action immédiate ; on ne peut que constater leurs effets, lointains, définitifs. Comme nous l'avons vu précédemment, 5 centigrammes d'hectine renferment 1 centigramme d'arsenic ; il s'ensuit qu'une absorption minime, mais rapide et continue de ce médicament constitue une des meilleures formes d'application de l'arsenic organique ; à petites doses il excite l'appétit et accélère la digestion. Presque toujours à la fin de chaque cure d'hectine, c'est-à-dire après absorption de 2 grammes en moyenne, on constate une augmentation des hématies. Les globules blancs surtout au début du traitement semblent se multiplier activement. Dans la grande majorité des cas leur nombre augmente dans la proportion de 1 à 2 °/₀.

Pour Sarlier comme pour Bing et Schiel l'arsenic est un agent d'oxydation et de désoxydation alternatives, c'est-à-dire un mobilisateur d'oxygène. Il favorise la destruction des cellules vieilles et la multiplication des jeunes. Nous trouvons la preuve de cette action sur la désassimilation, dans l'augmentation de l'excrétion de l'urée et de l'acide urique. Des expériences ont montré que l'hectine pas plus d'ailleurs qu'aucun composé arsenical, ne s'accumule dans aucun organe particulier. Après une injection de 20 centigrammes au bout de vingt-quatre heures l'organisme a éliminé environ 10 centigrammes de ce corps. Au bout de deux jours et

demi à trois jours, les 3/4 sont éliminés, si bien que sur 20 centigrammes il n'en reste au bout du troisième jour que 5 centigrammes, qui s'éliminent petit à petit et cela, jusqu'au vingt-cinquième jour, terme extrême où l'on retrouve encore de l'arsenic dans les urines. On voit aussi, que quelle que soit la dose absorbée, l'organisme n'en retient qu'une quantité très faible, éliminant rapidement l'excédent. Cette particularité semble *a priori* nécessiter l'emploi de doses fréquemment répétées. Nous verrons en effet maintenant dans le *traitement* que l'administration de l'hectine à doses fractionnées constitue la méthode de choix. On donne tous les jours 10 centigrammes de la solution aqueuse stérilisée de ce produit. On l'a donnée par voie buccale en pilules à la dose de 5 centigrammes ou sous forme de gouttes dosée à 5 centigrammes pour deux gouttes, la dose quotidienne étant d'une à deux pilules et de deux à six gouttes. Mais l'administration en injections sous-cutanées ou mieux intramusculaires, nous paraît de beaucoup préférable. Elle sert en effet dans tous les cas et il peut arriver en effet que des malades atteints de profonde cachexie ou de crise aiguë du paludisme aient une certaine difficulté à absorber les gouttes ou les pilules. On pratique alors des injections de 10 centigrammes tous les jours dans la région fessière et nous n'avons jamais noté d'accident, même avec les injections sous-cutanées, lorsqu'on a soin de vérifier si l'aiguille est movible dans le tissu cellulaire et lorsque toutes les précautions d'asepsie ont été prises. On peut encore donner tous les deux jours des injections de la solu-

tion B qui contient 20 centigrammes par centimètre cube ou bien de 10 que contenait la solution A. Rien ne s'oppose cependant à ce que l'on pratique chez l'homme qui tolère admirablement ce médicament, des injections de doses plus fortes ; soit pour concilier les exigences du malade avec le traitement, soit, ce qui arrive souvent, pour obtenir des résultats plus rapides. On pourra faire des injections de 40 centigrammes tous les deux jours ; les doses massives de 60 centigrammes une fois par semaine sont parfaitement tolérées et peuvent donner lieu à des résultats remarquables. Il sera bon dans ce cas de partager l'injection en deux et d'en faire également sur chaque fesse, de beaucoup les meilleures, étant généralement indolores ; le liquide injecté, la diffusion se fait avec une grande rapidité et la plupart des malades sentent comme ils disent « que cela leur descend dans la jambe ». Les malades accusent quelquefois un léger fourmillement, un engourdissement correspondant au membre de la piqûre, une sensation de pesanteur ou de compression, mais tous ces troubles ne sont que passagers et cessent généralement une demi-heure après l'injection. L'hectine ne précipite pas l'albumine, c'est pour cela que son injection n'est pas douloureuse, ne produisant ni empâtement, ni rougeur, et ne troublant pas le rythme cardiaque. Elle ne nécessite jamais aucun repos du malade. Une cure d'hectine ne doit pas dépasser la dose de 2 à 3 gr. et l'on doit comme avec tous les arsenicaux surveiller les troubles oculaires.

CHAPITRE III

Action de l'hectine dans le paludisme

Deux cas se présentent dans le paludisme, selon que l'on a affaire à une période aiguë ou à une période chronique de la maladie, et nous verrons par les observations qui suivront que l'hectine trouve ses indications dans chacune de ces deux périodes. La première ou période d'accès dans laquelle l'hectine doit s'attaquer au protozoaire lui-même, et surtout la période secondaire ou la période chronique, la période d'anémie ou de cachexie paludéenne, la plus fréquente et la plus longue, où l'hectine se recommande plus spécialement.

Pour remonter les états anémiques on a recours à deux procédés thérapeutiques : le fer et l'arsenic. Les anémies améliorées par le fer ne sont pas les mêmes que celles améliorées par l'arsenic ; une catégorie d'états anémiques où l'arsenic est prescrit avec succès, tandis que les préparations martiales se montrent inefficaces, sont celles symptômatiques des affections chroniques, tuberculose, syphilis et paludisme principalement. Dans la tuberculose il faut craindre avec l'arsenic qui est un vaso-dilatateur, de dilater les alvéoles pulmonaires ulcé-

rées et de provoquer des hémoptysies, mais surtout dans le début de la tuberculose qui est plus à proprement parler la période d'anémie, l'arsenic et l'hectine en particulier est un très bon remède.

Dans la syphilis il en est de même ; il faut, quand on a la vérole, bien se porter, a dit Ricord ; mais hélas ! il est rare qu'un sujet même bien portant résiste d'une façon victorieuse à une infection aussi redoutable. Il est fréquent d'observer un affaissement moral, une déchéance physique quelques jours ou quelques semaines avant l'apparition des phénomènes secondaires. C'est alors qu'apparaît l'anémie syphilitique. Certains malades seront toujours fatigués même sans avoir rien fait, toujours à bout de forces.

Ces troubles de l'état général signalés depuis longtemps par la clinique ont été en quelque sorte contrôlés par l'examen du sang. L'anémie avec tout son cortège symptômatique se traduit par une diminution du pourcentage de l'hémoglobine qui peut varier de 3 à 45 °/₀ et du nombre des hématies. On constate en outre dans la syphilis d'une manière constante, de la leucocytose avec de la lymphocytose au moment du chancre. A la période secondaire la mononucléose est fréquente mais non constante et l'on peut observer au contraire de la polynucléose.

Quelle que soit la forme de l'anémie syphilitique, dit Fournier, elle trouve son remède le plus puissant dans le mercure ; le mercure est le fer de l'anémie sans doute, mais cependant la médication arsenicale est indiquée dans tous les cas où il est important de relever

les forces, de régulariser les fonctions ; n'est-elle pas particulièrement utile dans le traitement de la diathèse syphilitique ? Dives a pratiqué systématiquement chez ses malades traités par l'hectine pour la syphilis le pourcentage des globules sanguins et le dosage de l'hémoglobine ; presque toujours à la fin de chaque série, c'est-à-dire après l'absorption de 2 grammes en moyenne du dérivé arsenical, il a constaté une augmentation des hématies, augmentation faible, il est vrai, qui variait entre 500.000 et 800.000 globules rouges par millimètre cube. Pour ce qui est des globules blancs, c'est surtout au début qu'ils semblent se multiplier davantage ; dans la grande majorité des cas leur nombre augmente de 1 à 2 %. De même après l'examen constant du poids des malades on a vu une augmentation oscillant autour de 1 à 2 kilos du commencement à la fin de la cure.

Quoi qu'il en soit, si l'hectine trouve son application dans l'anémie tuberculeuse ou syphilitique, c'est à notre sens dans l'anémie paludéenne qu'elle est souveraine. On sait que dans le paludisme la période fébrile ou des accès est suivie d'une période apyrétique, marquée par une asthénie généralisée, avec anémie et hyponutrition accentuées, lésions du foie et de la rate, et c'est cette période qui porte le nom de cachexie paludéenne. Or la décroissance graduelle des globules rouges, la fonte globulaire qui caractérise cette période cachectique et dans la détermination de laquelle la quinine n'est pas étrangère, est certainement enrayée sous l'influence du radical arsenic dissimulé dans la molécule organique du composé hectine. Il est certain que cette période de

cachexie que l'on retrouve après l'accès, cette anémie paludéenne est souvent consécutive à l'usage prolongé de la quinine qui produit une action hémolysante chronique, produisant ainsi qu'on l'a noté des lésions labyrinthiques ou des lésions d'amblyopie toxique quiniques, qui ne sont autres que des lésions anémiques, ce qui permit de dire au Dr Récamier que dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, si on la considère, comme il est d'ailleurs probable, qu'elle est une complication fréquente du paludisme, les sels biliaires jouent sans doute le même rôle que les sels de quinine dans l'hémoglobinurie quinique.

Nous allons voir par les résultats des examens du sang dans les diverses observations qui vont suivre, la façon dont l'hectine augmente le pourcentage globulaire, faisant passer le taux de l'hémoglobine de 52 à 97 °/₀, le chiffre des hématies de 2.800.000 à 5.700.000, le nombre des leucocytes de 3.200 à 12.000.

Dans l'accès lui-même, l'action de l'hectine sur l'hématozoaire semble nette aussi ; ce n'est pas à proprement parler un antiseptique vis-à-vis du protozoaire de Laveran, mais elle agit en excitant contre lui les fonctions défensives de l'organisme, et plus particulièrement la phagocytose. L'arsenic se fixe de préférence sur les leucocytes, ceux-ci se multiplient et accroissent ainsi leur activité, de telle sorte que dès les premières injections, les hématozoaires ont généralement disparu ; d'abord les formes jeunes et moyennes où l'efficacité est très grande, ensuite la forme en croissant. D'après une autre théorie, l'arsenic se fixe principalement sur les centres

nerveux et provoque l'excitation des centres corticaux et bulbaires, puis amène l'exagération de l'hématopoièse et par suite la phagocytose ; c'est ce que démontrent les autopsies des sujets morts après injection de 606 chez lesquels les centres nerveux, surtout la substance grise, contiennent une forte proportion d'arsenic.

OBSERVATIONS

Nous citons, à l'appui de nos dires, quelques observations qui nous paraissent plus particulièrement démonstratives recueillies dans la thèse de Roques et de Rehm et dans le travail de Schoul. Nous y joignons nos trois observations personnelles dans lesquelles nous avons pu constater les bons effets de l'emploi de l'hectine dans le traitemrnt du paludisme. L'examen du sang a été fait lorsque cela a été possible, mais dans la dernière nous n'avons pu le pratiquer, bien qu'il s'agit d'un confrère, qui n'a pas pris malgré notre recommandation la précaution de prendre son *sang quelques heures avant son accès.*

Observation I (thèse de Roques, Obs. V). — Ch..., 18 ans, épicier, né à Soukharas, département de Constantine.

Mère impaludée, cinq frères tous paludéens, le plus jeune d'entre eux est atteint d'un paludisme violent avec accès pernicieux fréquents.

Le malade est impaludé à Gardimon (Tunisie) pour la première fois à l'âge de 14 ans. Accès fébriles revenant tous les trois jours, durant environ trois mois et réapparaissant après

une période de repos relatif de quatre mois environ. Durant sa seizième année, le malade se dérobe à la fièvre et jouit d'une santé relativement bonne. A l'âge de 17 ans une recrudescence de son paludisme se produit. Des accès pernicieux graves éclatent, qui nécessitent l'administration de plusieurs injections intra-musculaires de quinine. A 16 et 19 ans notre malade doit séjourner à Tunis pour subir à l'Institut Pasteur un traitement antirabique. Les médicaments divers ont été imposés à notre jeune malade. C'est ainsi qu'il a eu recours alternativement et constamment, sans succès d'ailleurs, aux préparations d'atoxyl, à l'aristochine, à la cryogénine, etc...

Contre son anémie progressive, ont été prescrites toutes les préparations ferrugineuses et autres. L'amélioration passagère ne s'est jamais maintenue. Désespérant de jamais guérir, il vient à l'Hôpital Civil Français où il est reçu au n° 29 du pavillon H le 15 novembre 1910.

Nous constatons, à notre premier examen fait le jour de son entrée dans le service, que notre jeune malade est très amaigri. Son teint brun a des tons pâles et mats, ses yeux sont cerclés de noir, ses jambes se dérobent sous lui; et, à tout instant, il paraît prêt à défaillir. Nous passons en revue ses organes. Le foie est douloureux et augmenté de volume, son bord antérieur dépasse de trois travers de doigts environ le rebord costal droit ; sur la ligne médiane xyphoïdo-symphysienne, il est à un travers de doigt au-dessus de l'ombilic, à l'intersection du rebord costal droit et du bord externe du muscle droit de l'abdomen, le point vésiculaire est très sensible. La rate douloureuse à une percussion légère, laisse sentir aisément son pôle inférieur dans l'hypocondre gauche. La langue est saburrale, des nausées fréquentes incommodent beaucoup le malade qui souffre en outre d'un

flux diarrhéique très abondant. L'appétit est à peu près nul. Une céphalée gravative intense défend au malade de goûter, durant la nuit, un repos réparateur. Le 18 novembre, accès fébrile avec deux stades très courts et peu intense passe presque inaperçu. Température 39°4. On fait une injection de 10 centigrammes d'hectine seulement. La température le lendemain, baisse à 36°4 ; mais cette apyrexie n'est pas de longue durée, car, le 20 novembre, un nouvel accès plus intense avec température à 39°6 se produit. On fait une deuxième injection du composé arsenical à la dose, cette fois, de 20 centigrammes. La température baisse à 36°6, le lendemain 21, mais monte le soir du même jour à 38°2. L'apyrexie, à part deux légers crochets, le 24 à 37°6 et le 30 à 37°2, se maintient à partir du 22 novembre au 6 décembre.

Une série de piqûres quotidiennes, à 10 centigrammes chaque est faite les 23, 24 et 25 novembre. Lors de l'accès du 18 novembre on fait un prélèvement de sang, et voici le résultat que donne son examen :

Hémoglobine	45 %
Hématies	2.300.000
Valeur globulaire	0.978
Leucocytes	2.900
Rapport globulaire	1/793

L'examen des urines fait le 20 novembre, donne :

Quantité totale des 24 heures.	1.100 gr.
Réaction.	Légèrement acide
Phosphates	Abondants
Sucre.	Néant

Albumine	Traces
Chlorures des 24 heures	4 gr. 2
Urée totale	10 gr. 5

Pigments biliaires : réaction de Gmelin positive.

Le 26 novembre, soit après cinq injections d'hectine, donc la dose totale égale à 60 centigrammes, un examen de sang fournit les résultats que voici :

Hématozoaires très peu nombreux et de recherche difficile.

Hémoglobine	49 °/₀
Hématies	3.150.000
Valeur globulaire	0.777
Leucocytes	3.500
Rapport globulaire	1/900

Un nouvel examen des urines pratiqué dix jours après le précédent, soit le 30 novembre, donne :

Quantité totale des 24 heures	1.400 gr.
Réaction	Légèrement acide
Coloration	Brune
Phosphates	Abondants
Sucre	Néant
Albumine	Néant
Chlorures	5 gr. 2
Urée	17 gr. 3

Pigments biliaires : réaction de Gmelin positive.

L'examen du sang, fait le 4 décembre, donne d'autre part, les résultats suivants :

Hématozoaires peu nombreux et quelques croissants.

Hémoglobine	59 %
Hématies	4.200.000
Valeur globulaire	0.702
Leucocytes	4.900
Rapport globulaire	1/857

Le 6 décembre, accès ; température 39°6. Hectine 0 gr. 20. Le 7 décembre la température baisse à 36°2 mais remonte le soir, à 5 heures, à 38°6. Injection d'hectine 0 gr. 10.

Le 8, à 5 heures du soir, température 37°4. Hectine 0 gr. 10.

L'apyrexie est obtenue le 9 décembre. Le 14 décembre, soit six jours après la terminaison de l'accès précédent, un examen des urines donne :

Quantité totale des 24 heures	1.900 gr.
Réaction	Alcaline
Coloration	Claire
Phosphates	Néant
Sucre	Néant
Chlorures des 24 heures	14 gr.
Urée totale	21 gr. 8

Pigments biliaires : réaction de Gmelin négative.

Le 18 décembre à 4 heures du soir, accès, température 39°8. Hectine en injection intramusculaire dans les fesses 0 gr. 20. Le 19, température 36°2 à 9 heures du matin ; le soir du même jour à 7 heures température 38°8. Le 20 à 10 heures du matin température 36° ; le soir 38°4. Le 21 température 36°4 le matin ; 37°2 le soir. Le 22 apyrexie. Le 23 accès léger le soir, à 38°2. Le 24 apyrexie qui se maintient jusqu'à la sortie du malade. Les

19, 20 et 21 décembre, une injection quotidienne de 0 gr. 10 d'hectine est faite dans les muscles fessiers.

Une nouvelle série de piqûres quotidiennes à 0 gr. 10 est faite les 28, 29, 30 et 31 décembre.

L'examen du sang, le 18 décembre, date du dernier accès donne :

Hématozoaires de taille moyenne avec quelques croissants.

Hémoglobine.	52 %
Hématies.	3.550.000.
Valeur globulaire	0.732
Leucocytes	4.275
Rapport globulaire.	1/823

Un nouvel examen pratiqué le 7 janvier donne :

Hématozoaires	Néant
Hémoglobine	92°
Hématies.	5.200.000
Valeur globulaire.	0.884
Leucocytes	8.300
Rapport globulaire	1/626

Un examen des urines fait le lendemain, soit le 8 janvier 1911, fournit les résultats suivants :

Quantité totale des urines	2.200 gr.
Réaction.	Alcaline
Coloration	Jaune claire
Phosphates.	Néant
Sucre.	Néant
Albumine	Néant
Chlorures des 24 heures . . .	17 gr. 7
Urée totale.	29 gr. 6

Pigments biliaires : réaction de Gmelin négative.

L'état de notre malade a été en s'améliorant de jour en jour. Son poids, le 24 novembre, était de 59 kilogrammes, il atteignait, le 5 décembre, 61 kgr. 200; le 15, 62 kgr. 500: le 2 janvier, 64 kilogrammes; le 11 janvier, veille de sa sortie, 67 kgr. 400. Le malade nous quittait guéri le 13 janvier, ayant gagné durant son séjour à l'hôpital, 8 kgr. 400.

Observation II (Rehm. Thèse). — M^lle M..., 19 ans, aucune atteinte antérieure de paludisme, arriva en France il y a six mois. Amenée à ma consultation la première fois, le 25 novembre 1910, pour des fièvres à type nettement intermittent avec frisson initial et datant du 10 novembre. État général peu satisfaisant, amaigrissement, inappétence. Teint jaunâtre, typique. Langue brune, rien aux organes, sauf une hypertrophie de la rate, d'ailleurs légèrement douloureuse. Le diagnostic de paludisme s'imposait. L'étiologie pouvait résider dans ce fait que la famille M... habitait une maison dans une rue où l'on exécutait des travaux de terrassements. Un tuyau d'égout, crevé durant ces travaux, avait donné passage aux eaux qui stagnaient quelques jours en cet endroit, sous un soleil encore très chaud.

Des nombreux moustiques furent remarqués, à la suite, dans deux ou trois maisons avoisinantes.

1° Injection d'hectine le 25 novembre. Accès très léger le 26, beaucoup moins intense que les précédents.

2° Injection le 27.

3° Injection le 29.

Depuis, aucun accès; j'ai revu la malade le 12 décembre, l'état général est excellent, l'appétit est totalement revenu, le teint subictérique a complètement disparu et la rate a repris

son volume normal. Dans ce cas on ne peut invoquer l'action de la quinine, la jeune M... n'en ayant jamais pris.

Observation III (Schoull). — Marcel G..., 18 ans, terrassier, Français, entre à l'hôpital le 12 novembre 1910 se plaignant d'anorexie et de faiblesse générale.

Interrogé, il raconte qu'il y a deux mois environ, en travaillant au transport des matériaux dans le port de Tunis, il fut surpris par un frisson violent avec chaleur et céphalée intense consécutives qui l'obligèrent à interrompre son ouvrage.

Durant une quinzaine de jours, il fut en proie à des accès fébriles presque quotidiens; aucun traitement ne fut institué, le malade ayant espéré en la disparition spontanée de sa pyrexie. Il se produisit, en effet, une accalmie de six à sept jours environ, mais les accès, ce temps écoulé, reprirent de nouveau très intenses, reviennent tous les deux ou trois jours environ. Cette fois, notre malade, voyant ses forces disparaître et s'amaigrissant de plus en plus, se décida à venir nous trouver, et, le 12 novembre, il était hospitalisé, pavillon III, lit n° 25.

A l'examen, malade très émacié, teint jaunâtre et terreux, paupières fortement bistrées, langue saburrale et haleine fétide, inappétence absolue, foie légèrement gros, mais non douloureux, rate à pôle inférieur perceptible dans l'hypocondre. Autres organes normaux. Poids 49 kgr. 800.

Le 14 novembre à 7 heures du soir, accès franc, température 40°8. Pas d'injection.

Le 15 novembre, à 9 heures du matin, température 38°2; le soir du même jour, température 39°6.

Le 16 novembre, chute spontanée à 37°.

Le 17 novembre examen du sang;

Hémotozoaires très nombreux avec prédominance de formes moyennes, nombreux croissants.

Hémoglobine	56 %
Hématies	3.700.000
Valeur globulaire	0.756
Leucocytes	6.500
Rapport globulaire	1/569

Un examen des urines pratiqué la veille, avait donné :

Quantité totale des 24 heures	900 gr.
Réaction	Acide
Coloration	Claire
Phosphates	Abondants
Albumine	Néant
Sucre	Néant
Chlorures des 24 heures	7 gr. 3
Urée totale	9 gr. 5
Pigments anormaux	Néant
Seros de Whrigt et Widal	Négatifs

Le 18 novembre nouvel accès, température 39°6 à 6 heures du soir. Nous injectons dans la masse fessière droite 0 gr. 25 d'atoxyl. Le 19 à 9 heures du matin, température 37°, mais le soir elle remonte à 38°.

Le 20, nouvel accès, le soir à 7 heures, température 40°4, Nouvelle injection de 0 gr. 25 d'anylarsinate de soude, au moment de l'accès. Le lendemain, la température reste au-dessous de la normale, mais le 22, nouvel accès à 39°8. Troisième injection

de 0 gr. 25 d'atoxyl. Le lendemain, à 9 heures du matin, température 38°6, et le soir du même jour, température 40°.

Durant les journées du 20 et du 21, notre malade accuse la sensation d'éblouissement et de brouillards en même temps qu'est apparue une diarrhée excessivement intense.

Averti des dangers de la médication atoxylique et notre opinion sur l'efficacité de ce composé étant fixée, nous arrêtons les injections d'atoxyl à 10 heures du matin. Après deux jours d'apyrexie, nouvelle ascension thermique le 26, à 40°2.

Nous faisons alors une injection intra-musculaire d'hectine, de 0 gr. 20. Le soir, température 36°6. L'apyrexie ainsi obtenue va se maintenir jusqu'au 9 décembre inclusivement.

L'examen du sang pratiqué le 23 novembre, a donné les résultats suivants :

Hématozoaires très nombreux, avec formes moyennes prédominantes et nombreux croissants.

Hémoglobine	59 °/₀
Hématies	3.950.000
Valeur globulaire	0.746
Leucocytes	8.000
Rapport globulaire	1/493

L'examen des urines pratiqué le jour suivant avait donné :

Quantité totale des 24 heures	1.200 gr.
Réaction	Alcaline
Coloration	Claire
Phosphates	Néant
Albumine	Néant

Sucre.	Néant
Chlorures des 24 heures	9 gr. 7
Pigments anormaux	Néant

Le 10 décembre à 10 heures du matin, nouvel accès à 39°6. Hectine, 0 gr. 20. Le soir défervescence thermique à 36°. La fièvre n'a plus reparu depuis, et notre malade sortait sur sa demande, trois semaines après son dernier accès, ayant récupéré un état général satisfaisant, qui lui permit de reprendre bientôt son labeur.

Les 12, 13, 14 et 15 décembre, le malade reçut *prodie* une injection de 0 gr. 10 du composé du Mouneyrat.

Le 6 décembre, un examen du sang donne les résultats que voici :

Hématozoaires disparus, quelques leucocytes mélanifères.

Hémoglobine.	977
Hématies.	5.600.000
Valeur globulaire.	0.866
Leucocytes.	12.500
Rapport globulaire.	1/444

D'autre part un examen des urines pratiqué le 8 décembre donna :

Quantité totale.	2.100 gr.
Réaction.	Alcaline
Coloration.	Claire
Phosphates.	Néant
Albumine.	Néant
Sucre.	Néant

Chlorures des 24 heures. . . .	11 gr. 9
Urée totale	23 gr. 6
Pigments anormaux.	Néant

Le poids de notre malade qui était de 49 kgr. 800 à son entrée dans le service, était passé, avant sa sortie, à 63 kgr. 500.

Ainsi l'administration de 0 gr. 60 d'atoxyl en quarante jours, n'arriva à produire aucun effet antithermique, l'action antiparasitaire du composé anilarsiné fut tout aussi illusoire, puisque le 23 novembre, après trois injections de 0 gr. 20 les hématozoaires étaient aussi nombreux que lors du premier examen dans le sang périphérique.

Enfin nous constations un affaiblissement visuel et de la diarrhée qui, même aux cas où le composé atoxylique se fut montré antipyretique et parasiticide, eussent contre-indiqué formellement son emploi. Notre malade d'ailleurs ne tarda pas à recouvrer son acuité visuelle normale après la cessation du médicament.

Observation IV (Thèse de Roques. Obs. X). — Marie L... 19 ans, variole à 10 ans. Vient à Tunis à l'âge de 17 ans. A 18 ans premier accès fébrile sans frisson qui demeure isolé et disparaît spontanément. Quitte Tunis pour se rendre à Tebour-souck, où, après un séjour de cinq mois, une recrudescence fébrile avec accès quotidiens sans frisson se produit, qui dure trois jours ; cependant après une série de piqûres, la fièvre disparaît pendant dix jours. Au bout de ce laps de temps accès nouveaux quotidiens. Des piqûres répétées de quinoforme ne déterminent qu'une apyrexie de deux à six jours au plus. Le médecin conseille alors à la malade de changer d'air et de par-

tir en France. La jeune Marie L..., suit cet avis et quitte la Tunisie le 25 ou 30 avril 1910. Elle ne retire grand bénéfice de ce déplacement, car, huit jours après son arrivée en France, elle est reprise de nouveaux accès; le quinoforme est encore donné en injections intra-musculaires, mais son action-antipyretique est médiocre, la fièvre a pris le type quarte avec accès fébrile sans frissons. La malade revient à Teboursouck, une amélioration se produit qui n'est d'ailleurs pas de longue durée, car elle reprend quotidienne. En même temps apparaît un œdème des membres inférieurs, et un gros disque d'albumine dans les urines. Régime achloruré. Amélioration. Ces accidents sont attribués par le médecin du lieu à l'infection paludéenne. La malade revient à Tunis, ses œdèmes et l'albuminurie ont disparu ; mais la fièvre a un type double quarte avec un fastigium thermique oscillant entre 40° et 41°. Elle se décide alors à rentrer à l'hôpital français le 14 novembre 1910.

A l'examen nous trouvons un foie gros et douloureux et une rate à pôle inférieur aisément sensible et perceptible dans l'hypocondre gauche et débordant le rebord costal, de ce même côté, de quatre travers de doigt environ. Le 14 novembre au soir, accès typique, température 40°2. Injection intra-fessière d'arrhénal à 0 gr. 20. Le 15 novembre température 38°6 ; le soir la température monte dans un nouvel accès un peu moins haut que la veille, soit à 39°4. Nouvelle injection d'arrhénal à 0 gr. 10 ; le matin du 17 température 38°, et le soir température 38°7. Arrhénal 0 gr. 10. Le 18 à 9 heures du matin, température 38°, le soir température 38°2. Arrhénal 0 gr. 10. Le 19 l'apyrexie se produit et dure jusqu'au 1er décembre inclusivement. Le total de doses d'arrhénal injecté a atteint 0 gr. 60 en cinq jours et la fièvre a baissé en lysis.

L'examen du sang fait le 15 novembre, a donné les résultats suivants :

Hématozoaires de petite taille en très grand nombre, croissants nombreux, quelques leucocytes mélanifères.

Hémoglobine	52 %
Hématies	2.800.000
Valeur globulaire	0.928
Leucocytes.	3.200
Rapport globulaire	1/875

Un échantillon de sang a été prélevé et envoyé à l'Institut Pasteur : sero de Widal et sero de Wright négatifs.

L'examen des urines pratiqué le 17 novembre donne :

Quantité totale des 24 heures .	830 gr.
Réaction	Acide
Coloration	Claire
Phosphates	Abondants
Sucre	Néant
Albumine.	Traces
Chlorures des 24 heures . . .	5 gr. 7
Urée totale	8 gr. 2
Pigments anormaux	Néant

Le 25 novembre, nouvel examen de sang :

Hématozoaires en petit nombre, quelques rares croissants.

Hémoglobine.	58 %
Hématies	3.100.000
Valeur globulaire	0.935

Leucocytes.	5.000
Rapport globulaire	1/820

Le 28 novembre examen des urines :

Quantité totale des 24 heures .	1.100 gr.
Réaction	Alcaline
Coloration	Claire
Phosphates	Néant
Sucre	Néant
Albumine	Néant
Chlorures des 24 heures. . .	6 gr. 6
Urée totale	9 gr. 3
Pigments anormaux	Néant

Le 2 décembre, à 7 heures du soir, accès sans frisson, température 39°8. Pas d'injection ; le 3, à la même heure, accès aussi violent que celui de la veille, avec long stade de chaleur, subdélire et nausées.

Injection intra-fessière de 0 gr. 25 d'hectine. Le lendemain, 4 novembre, à 10 heures du matin, température 35°9 et le soir à 5 h. 1/2, température 36°8. L'apyrexie produite se maintient jusqu'au 21 décembre inclusivement, soit pendant dix-sept jours. Le 3 décembre, un échantillon de sang, prélevé au moment de l'accès, montre des hématozoaires très nombreux, de taille moyenne. Le 25 décembre, les hématozoaires ont presque complètement disparu; de longues et patientes investigations en font découvrir, dans quelques champs, de très rares. La malade prend de l'appétit. Le foie et la rate ne sont plus douloureux et le premier de ces deux organes est moins aisément perceptible à la palpation.

Un examen de sang, fait le 17 décembre, donne :

Hématozoaires	Disparus
Hémoglobine	71 °/₀
Hématies	3.800.000
Valeur globulaire	0.992
Leucocytes	6.300
Rapport globulaire	1/603

Le lendemain, 18 décembre, examen des urines :

Quantité totale des 24 heures	1.600 gr.
Réaction	Alcaline
Coloration	Claire
Phosphates	Néant
Sucre	Néant
Albumine	Néant
Chlorures	9 gr. 7
Urée totale	15 gr. 9
Pigments anormaux	Néant

Le 22 décembre, à 8 heures du matin, accès peu violent, température 38°8. Pas d'injection.

Le 23 décembre reste apyrétique, mais le 24 accès violent, température 40°4, avec stade de chaleur, de frisson et de sueurs très courts. Injection intra-fessière d'hectine, 0 gr. 20. Le lendemain, apyrexie qui se maintient définitive. Une série d'injections d'hectine à la dose de 0 gr. 05 par jour, est encore faite cependant les 25, 26, 27, 28 décembre. Le malade au moment où nous rédigeons notre observation, soit le 14 février, n'a pas eu de nouveaux accès. Le sang prélevé au moment de l'accès du 24 décembre, a montré des hématozoaires de moyenne forme en

nombre assez considérable, mais seulement de très rares croissants : Deux jours après, le 26 décembre, il n'y avait plus de parasites dans le sang périphérique :

Le 30 décembre l'examen du sang donne :

Hématozoaires	Néant
Hémoglobine	74 °/₀
Hématies	4.000.000
Valeur globulaire	0.925
Leucocytes	8.000
Rapport globulaire	1/500

L'appétit de la malade a augmenté, son poids initial était de 54 kilogrammes ; il est passé à 63 kilogrammes le 8 décembre, et atteint, le 2 janvier, 67 kilogrammes.

La malade a donc fait un gain de 13 kilogrammes depuis son entrée à l'hôpital. Le 13 janvier au moment de la rédaction de la présente observation, Marie L... pèse 69 kilogrammes. Le foie et la rate ont récupéré leurs dimensions normales dès le 15 décembre.

Un examen du sang pratiqué le 20 janvier, soit vingt et un jours après le précédent, a donné :

Hématozoaires	Néant
Hémoglobine	97 °/₀
Hématies	5.700.000
Valeur globulaire	0.850
Leucocytes	12.000
Rapport globulaire	1/475

Un examen des urines, pratiqué trois jours avant ce dernier examen du sang, soit le 17 janvier, avait fourni les résultats suivants :

Quantité totale des urines des 24 heures	2.300 gr.
Réaction	Alcaline
Coloration	Claire
Phosphates	Néant
Sucre	Néant
Albumine	Néant
Chlorures des 24 heures	11 gr. 5
Urée totale	23 gr. 6
Pigments anormaux	Néant

Le 14 février, l'état général de la malade est parfait et elle peut être considérée comme guérie.

Observation V (Personnelle). — M..., caporal à la légion étrangère, entre le 23 novembre 1911 à l'hôpital d'Auteuil pour paludisme.

Il a vingt-deux ans, est pâle et fatigué. Il a fait une année de séjour au Maroc. Il a eu des accès de fièvres assez violents et on l'a envoyé à l'hôpital.

Par suite de son amaigrissement, on l'envoie en convalescence en France pendant un mois.

Depuis huit jours qu'il est arrivé à Paris, il ne s'est pas senti à son aise, la veille de son entrée à l'hôpital d'Auteuil il a eu un nouvel accès de fièvre avec frisson, sensation de chaleur, sueurs ; l'accès a duré dix-huit heures environ. Le matin il demande à aller à la consultation.

A l'examen on trouve un homme de taille moyenne, en bon état, quoique pâle et fatigué, il ne présente aucune lésion aux poumons, au cœur ou aux reins. Le foie est normal, non douloureux; mais son hypertrophie n'est pas considérable ; il mesure 14 centimètres sur 9.

On fait l'examen du sang et on trouve en assez petit nombre, des formes jeunes du plasmodium falciparum de la forme estivo-automnale. On ne trouve pas de corps en croissants.

Le malade avait antérieurement des accès irréguliers d'une durée de seize à trente heures qui le fatiguaient beaucoup ; il a été traité au Maroc par la quinine ; il n'a pris que deux cachets de quinine de 0 gr. 50 chaque depuis son retour à Paris.

On prie alors le malade, qui ne tenait pas à rester à l'hôpital, de se représenter à la consultation quelques heures avant le moment où il pense que son accès va réapparaître, mais il ne peut venir pendant deux jours, et le troisième, il demande à rester à nouveau à l'hôpital. On lui fait alors le lendemain une injection sous-cutanée de 0 gr. 75 de quinine ; mais le malade se plaignant très vivement de ce que la piqûre de quinine lui cause beaucoup de douleur, on a l'idée de remplacer la quinine par l'hectine.

On lui fait tous les deux jours une piqûre de 0 gr. 20 d'hectine dans la région fessière. *Au moment où on lui fait la seconde piqûre, le malade sentait que son accès allait venir, il avait des frissons, le thermomètre marquait 38°7.*

Trois heures après on constate que la température est tombée. Le malade se sent très bien, il a pu dormir et n'a pas eu d'accès. Il n'y a plus de parasites dans le sang.

Après deux semaines de traitement, soit six piqûres de 0 gr. 20 d'hectine il demande à sortir de l'hôpital.

Huit jours après il revient se plaignant d'avoir eu un accès quoique moins violent qu'autrefois. On lui conseille alors de se laisser faire une série de dix piqûres, ce qu'il accepte.

Depuis, le malade n'a plus présenté aucun accès, l'état général s'est sans cesse relevé.

Il a obtenu pour parfaire sa guérison, une prolongation de son congé de convalescence, et il est retourné ensuite au Maroc.

Observation VI (Personnelle). — G..., 31 ans, légionnaire, entre à l'hôpital d'Auteuil le 4 décembre 1911 pour paludisme.

Il a fait de nombreuses campagnes aux colonies et est près de finir son temps. Il a été en Indo-Chine, en Algérie, au Maroc. C'est en Indo-Chine qu'il a contracté les fièvres pour la première fois ; celles-ci se sont toujours reproduites depuis à l'occasion de causes diverses, froid ou fatigue.

Au Maroc où il a servi dernièrement, il a été pris de dysenterie, et, après guérison, a été envoyé en convalescence.

A l'examen on se trouve en présence d'un homme qui a les apparences d'être bien portant ; il ne souffre plus de sa dysenterie, et l'examen minutieux de ses selles ne dénote plus la présence d'amibes ou d'œufs de parasites quels qu'ils soient. Il dit d'ailleurs se bien porter, mais avoir été repris de fièvre chaque fois qu'il faisait froid.

L'examen des poumons et du cœur ne dénotent rien d'anormal ; le foie un peu hypertrophié est légèrement douloureux. La rate n'est pas très grosse, mesurant 14 sur 8 centimètres.

Ce matin, avant de venir, il a eu un peu de céphalalgie ; actuellement il a quelques frissons. On le fait coucher et on lui fait une injection de 0 gr. 75 de quinine, après lui avoir pris un peu de sang.

On trouve dans la préparation du sang, quelques formes assez

rares de la tierce bénigne. La température était à 40°; le malade frissonne dans son lit. Puis au bout d'une heure il se plaint d'avoir trop chaud, rejette ses couvertures, puis s'endort après le stade de sueur.

La quinine ayant été donnée trop tard, l'accès n'a pas été coupé. Mais le malade trouve les injections trop douloureuses ; on lui propose alors de les faire en deux fois.

Toutefois on pense à employer l'hectine, et le surlendemain de son premier accès, on injecte successivement tous les deux jours, cinq ampoules de 0 gr. 20 d'hectine.

L'appétit revient ; il n'y a plus d'accès.

Le malade quitte l'hôpital au bout de quinze jours, se disant guéri.

Ultérieurement, nommé gardien de phare, il a écrit une lettre disant qu'il n'avait plus jamais d'accès.

Observation VII (personnelle). — Le Dr Al..., 29 ans, médecin de l'Assistance Médicale en Afrique Occidentale Française revient du Sénégal où il a passé deux ans. Il a eu du paludisme et a été soigné par des injections de quinine.

Actuellement il est revenu en France, en période de congé.

Depuis huit jours, sous l'influence du mauvais temps (décembre 1911) il s'est senti moins à son aise. Venu écouter un cours de l'Institut de Médecine Coloniale, il se plaint de malaise qui présage un accès.

Rentré chez lui, il a eu en effet un accès qui a duré de huit heures à minuit ; le lendemain il est remis et revient au Laboratoire.

On lui propose des injections d'hectine *pour voir si elles seraient efficaces*. Il accepte de se prêter à l'essai. On fait alors

une injection de 0 gr. 20 tous les deux jours sous la peau de l'avant-bras.

Le malade n'en éprouve aucune douleur ; il se sent bien le lendemain, il n'a pas eu d'accès. Deux jours après, on refait une injection. Puis on les répète tous les deux jours. Au bout de dix injections le Dr Al... part à la campagne. Il revient un mois après sans avoir eu un seul accès. Puis il est reparti ensuite en Afrique Occidentale, et a envoyé de ses nouvelles un mois environ après son départ. Il n'avait plus eu d'accès.

L'examen des organes n'avait pu être fait, le Dr Al... se faisant soigner au Laboratoire pendant les travaux de l'Institut de Médecine Coloniale dont il est d'ailleurs diplômé. Cependant on a examiné son sang après le premier accès et on n'a rien trouvé d'anormal ; mais je dois ajouter qu'il n'a pas été pris immédiatement avant son accès.

Les observations ci-dessous ont été recueillies à Kouroussa (Haute-Guinée) par M. le Dr Joyeux, qui a eu l'obligeance de mettre à notre disposition une série de 19 cas traités par l'hectine et dont nous en avons extrait 3 qui se rapportent : la première à la tierce bénigne, les 2 autres à la tierce maligne, dont l'une était compliquée d'hémoglobinurie rendant le traitement classique difficile.

Elles concernent des émigrants syriens, originaires des environs de Beyrouth. Ces individus vivent dans des conditions très précaires, ne tenant aucune mesure de prophylaxie contre le paludisme. Aussi observe-t-on chez eux des accès extrêmement nets et l'on décèle facilement les parasites dans leur sang.

Il n'y a donc aucun doute possible sur le diagnostic du paludisme.

A moins de mention contraire, ces malades ont été traités exclusivement par l'hectine.

Observation VIII. — Asiatique n° 75. Individu d'une quarantaine d'années.

Est en Guinée depuis huit ans. Il s'est installé successivement dans divers centres de la colonie.

Prétend n'avoir eu jusqu'à ce jour que de légers accès : la rate est en effet presque normale, le foie non hypertrophié. Ne présente aucun symptôme d'anémie. Hémoglobine 75 à 80 °/₀.

4 septembre 1911. — Aurait eu un accès assez violent la veille.. Le matin à 9 heures, température, 36°4, pouls, 84. Le sang montre de nombreux parasites de plasmodium vivax (tierce bénigne). Le soir température et pouls normaux ; pendant la nuit deuxième accès.

5 septembre. — 9 heures du matin température, 36°8, pouls, 82. Injection de 0 gr. 40 d'hectine. Dans l'après-midi violent accès. A 6 heures du soir température 40°1; pouls 135.

6 septembre. — A 9 heures du matin, température, 36°1, pouls, 84. Deuxième injection de 0 gr. 40 d'hectine ; le soir à 6 heures, température : 36°2, pouls 86. N'a pas eu d'accès pendant cette journée.

7 septembre. — Température et pouls normaux matin et soir.

8 septembre. — Température et pouls normaux, mais nouvel accès pendant la nuit.

9 septembre. — Température et pouls normaux ; douleurs rhumatoïdes des articulations du pied et du genou, traitées par l'iodure de potassium.

14 septembre. — Aurait eu encore un accès la veille. Injection de 0 gr. 40 d'hectine.

15 septembre. — Très léger accès pendant la nuit. Injection de 0 gr. 40 d'hectine.

16 septembre. — Guérison qui se maintient dans la suite.

Observation IX. — Asiatique n° 57. Jeune homme de 20 à 22 ans, est en Guinée depuis neuf mois, dont deux à Mamou (Fouta-Djalon) et sept à Kouroussa, venant directement de Syrie ; prend irrégulièrement de la quinine préventive.

Soigné auparavant pour bronchite chronique, actuellement présente une hypertrophie de la rate assez notable; son foie est normal, ainsi que les autres organes. L'hémoglobine donne approximativement 60 °/₀.

1ᵉʳ juillet 1911. — Aurait eu la veille un accès de paludisme.

Le matin à 10 heures, un second accès, avec un stade de chaleur; température : 39°6, pouls : 115. Le sang montre de nombreux schizontes de plasmodium falciparum (tierce maligne) à divers stades.

A midi injection de 0 gr. 20 d'hectine B. Le soir à 6 heures, température : 36°4, pouls 92.

2 juillet. — 9 heures du matin, température 36°2, pouls 84. N'a pas eu d'accès pendant cette journée.

3 juillet. — 9 heures du matin, température : 36°8, pouls 92. Reprend son travail.

14 août. — Nouvel accès, rate toujours aussi hypertrophiée : foie normal, globules rouges 3.870.000 par millimètre cube ; hémoglobine dosée par le procédé de Talquist 70 °/₀. A 8 heures du matin, vient d'avoir un accès assez léger, commencement

du stade de sueurs. Le sang renferme quelques rares plasmodium falciparum. Injection de 0 gr. 20 d'hectine. A 8 heures du soir, température 36°4, pouls 116.

15 août. — A 8 heures du matin température et pouls normaux : le malade est levé. Deuxième injection de 0 gr. 20 d'hectine. Pas d'accès pendant ce jour.

16 août. — Reprend son travail.

10 septembre. — A eu encore un nouvel accès la veille au soir ; rate toujours hypertrophiée, même état général. Hémoglobine 60 à 70 °/₀. Le soir à 6 heures, température 39°9, pouls 140 le sang renferme des nombreux parasites de plasmodium falciparum. Injection de 0 gr. 20 d'hectine.

11 septembre. — A 9 heures du matin, pouls 66, température 36°5 ; à 6 heures du soir, pouls 97, température 35°4. N'a pas eu d'accès pendant cette journée.

12 septembre. — Reprend son travail. Suivi pendant trois mois, n'a plus été malade.

Observation X. — Asiatique n° 70. Fillette de 4 ans. Depuis dix mois en Guinée.

17 septembre 1911. — Assez anémiée, muqueuses décolorées. Foie et rate hypertrophiés. Urines rouge sirop de groseille. Pas d'ictère ni de vomissements bilieux ; température 39°, pouls 125. Traitement dès le début de la bilieuse hémoglobinurique d'origine paludéenne : lavements salés, boissons diurétiques, injections de 0 gr. 25 de chlorhydrate de quinine.

18 septembre. — 8 heures du matin, les urines sont redevenues claires. Continuation du traitement et deuxième injection de chlorhydrate de quinine. Ses urines redeviennent rouges, puis

couleur bitter vers midi, s'éclaircissent pendant la soirée et deviennent normales pendant la nuit.

19 septembre.— Même traitement et mêmes phénomènes que la veille. Les urines redevenant hémoglobinuriques vers midi et s'éclaircissant à la suite, je songe alors à l'hémoglobinurie quinique et le père de l'enfant m'apprend en effet que la fillette avait présenté des phénomènes analogues dans une autre ville de la Guinée et que le médecin traitant avait défendu de lui donner de la quinine. J'apprends également qu'on a essayé l'euquinine qui a produit également de l'hémoglobinurie.

A 6 heures du soir, température 38°4, pouls 100. Le traitement de la biliose hémoglobinurique ainsi que celui par la quinine sont interrompus et l'hectine est employée.

20 septembre. — 8 heures du matin, température 36°4, pouls 112. Le sang ne montre pas de parasites. Injection de 0 gr. 20 d'hectine. Pas de fièvre pendant la journée, léger accès pendant la nuit.

22 septembre. — Température et pouls normaux.

23 septembre. — *Idem.*

24 septembre. — Guérie. Je conseille aux parents de remplacer la quinine préventive par de la liqueur de Fowler.

4 octobre 1911. — A 6 heures du soir, fort accès, température 39°8, pouls 160.

5 octobre. — A 9 heures du matin, température 37°8, pouls 165. Le sang montre des parasites assez rares de plasmodium falciposum (tierce maligne). Injection de 0 gr. 15 d'hectine; le soir température et pouls normaux.

6 octobre. — Sa guérison se maintient.

19 octobre. — Aurait eu un nouvel accès la veille. Injection de 0 gr. 15 d'hectine.

20 octobre. — Aurait eu un très léger mouvement fébrile pendant la nuit. Injection de 0 gr. 10 d'hectine.

21 octobre. — Guérison. La malade est observée pendant deux mois sans rechutes.

CONCLUSIONS

Il ressort de l'étude à laquelle nous nous sommes livré, que l'hectine est un adjuvant très réel dans la thérapeutique du paludisme. Nous ne nierons pas cependant que la quinine ne tienne toujours la première place ; mais nous donnerons la seconde à l'hectine de Mouneyrat, car si elle peut lui être ajoutée ou même substituée pendant la première période d'accès fébrile, elle lui est sûrement préférable pendant la deuxième période, pour relever l'état général et dans les cas chroniques et anémiques.

Nous ferons remarquer en terminant que si la médication arsenicale a certains inconvénients qui sont presque complètement disparus depuis la découverte de l'hectine, la médication quinique possède aussi de gros inconvénients tels que l'amblyopie quinique, l'urticaire quinique assez fréquent, et surtout l'anémie produite par les sels de quinine.

Surtout maintenant que l'on se sert de solutions d'hectine inaltérables, depuis que les ampoules sont mises à l'abri de la lumière, les accidents sont encore plus rares.

Aussi conseillons-nous, dans le paludisme, sitôt la période aiguë passée, et pendant cette même période lorsqu'on rencontre les accidents et l'intolérance de la quinine, même en injection hypodermique, d'abandonner complètement la quinine pour ne plus faire que des injections d'hectine de 10 ou 20 centigrammes, non seulement jusqu'à ce que la température soit complètement revenue à la normale, mais encore jusqu'à ce que le taux globulaire et hémoglobinique le soit aussi, et ce serait aussi, selon nous, le meilleur moyen de prévenir les rechutes et d'obtenir une guérison absolue.

Il ne faut pas oublier d'ailleurs que l'hectine comme tout composé arsenical est précieux à un double titre : 1° C'est un antiseptique comme le prouve son action dans la syphilis ou dans le paludisme ; 2° il agit sur l'état général, facilitant l'hématopoièse et surtout l'assimilation. C'est à ce titre qu'il nous paraît surtout indiqué, ainsi que nous l'avons vu dans les différentes observations, dans les cas d'anémie paludéenne et de cachexie paludéenne.

Notre court séjour à l'Institut de Médecine Coloniale ne nous a pas permis de voir de cachexie paludéenne ; nous aurions pu l'essayer dans un cas de cachexie dysenterique, mais cette observation sortirait du cadre de notre étude.

Avant de terminer, il me semble utile de rappeler qu'il existe certaines formes de paludisme qui gardent avec la quinine le même rapport que certaines formes réfractaires de la syphilis avec le mercure, formes probablement produites par la présence des hématozoaires

résistants à la quinine. Dans des régions très infestées on voit des malades qui ingèrent des proportions incroyables de quinine sans aucune efficacité. C'est dans ces cas, nous semble-t-il, que l'hectine prendrait son avantage, et serait peut-être souveraine.

Vu et approuvé :
le Président de thèse,
CHANTEMESSE

Vu le Doyen
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer,
le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Mérat et de Lens. — Dictionnaire de matière médicale et thérapeutique générales. Baillière, 1829, tome I, page 443.

Gautier (A.). — Bulletin de l'Académie de médecine, 1899, 3e série, tome XLI, pages 548-561-601-634, tome XLII, page 402.

— Bulletin de l'Académie de médecine, 1902, tome I, pages 98-106-189-516; tome II, pages 518-582-658-811.

Laveran. — Bulletin de l'Académie de médecine, 16 décembre 1902.

Colin (L.). — Traité des fièvres intermittentes. Paris, 1870, pages 385-459.

Laveran (A.). — Traité du paludisme. Paris, 1898, page 387.

Lemanski. — Note à propos du traitement du paludisme. Bulletin général de thérapeutique. Paris, 1909, pages 852-861.

Mouneyrat. — Courrier médical, 1910, pages 439-475-487.

Hallopeau. — Courrier médical, 1911, page 41. Traitement de la malaria par l'atoxyl. L'atoxyl dans les fièvres palustres. Bulletin médical, 1907, page 794; 1908, page 961.

Roques. — Traitement du paludisme; Thèse, Toulouse, 1911.

Schoull. — Traitement du paludisme par l'hectine. Paris, 1911.

Dives (E.). — Traitement de la syphilis par l'hectine. Thèse, Paris, 1910-1911.

Rehm (G.). — Etude thérapeutique du benzo-sulfone-para-amino-phenilarsinate de soude. Thèse, Paris, 1910-1911.

Récamier. — Bulletin Société des Sciences médicales de Madas gascar. Tananarive, 1910-1911, novembre 1910, page 27.

Bloch (L.). — Action de l'arsenic sur le sang. Thèse, Paris, 1907.

Martinet. — La médication arsénicale. Presse médicale, 9 juillet 1910, page 5-31.

MAYENNE, IMPRIMERIE CHARLES COLIN